Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

Beitrag zur Frage der Atropinresistenz

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität, Hamburg

vorgelegt von

ERICH STADE
aus Bremen

1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Oelkers

2. Berichterstatter: Professor Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

Es ist seit langem bekannt, daß die einzelnen Tierarten gegen viele pflanzliche Gifte, insbesondere aber gegen Atropin, eine sehr verschiedene Resistenz aufweisen. Vor allem vom Kaninchen wußte man, daß dieses Tier auch hohe Atropindosen ohne jede Vergiftungserscheinungen verträgt.

Bereits *Lewin*[1] machte auf diese Tatsache aufmerksam und stellte fest, daß die angeborene Widerstandsfähigkeit gegen Atropin nicht in einem in Blutserum oder im Gehirnbrei enthaltenen Antitoxin begründet ist. Demgemäß konnte er auch nachweisen, daß es nicht möglich ist, durch Injektion von Kaninchenserum oder -gehirnbreiaufschwemmungen andere Tierarten (Meerschweinchen) atropinfest zu machen.

1909 fand *Fleischmann*[2], daß Atropinsulfat seine vaguslähmende Wirkung verliert, wenn man es in defibriniertem Kaninchenblut löst und die Lösung einige Stunden in den Brutschrank stellt. Hühner-, Kalb- und Menschenserum hemmten dagegen die vaguslähmende Fähigkeit des Atropins nicht. Fleischmann berichtete weiter, daß bereits 1 ccm Kaninchenserum innerhalb von einer halben Stunde 5 mg Atropin seiner vaguslähmenden Wirkung zu berauben vermag. Die mydriatische Wirkung am Katzenauge blieb indessen erhalten, so daß Fleischmann es offen ließ, ob Kaninchenserum Atropin durch Spaltung, durch physiologische Bindung oder durch Umwandlung in eine Verbindung mit anderer Wirkung beeinflußt.

Nach Beobachtungen von *Metzner*[3] blieb die mydriatische Wirkung von in Kaninchenserum gelöstem Atropin wochenlang unverändert. Erst als Metzner, auf die Mitteilung Fleischmanns hin, die Versuche mit Serum von Tieren anderer Herkunft wiederholte, fand er, daß die vaguslähmende Wirkung des Atropins nach einiger Zeit abnahm. Im Gegensatz zu den Angaben von Fleischmann war hierfür jedoch längere Zeit (24—48 Stunden) nötig. Ferner nahm bei den Versuchen Metzners nicht nur die Wirkung auf den Vagus, sondern auch die mydriatische Wirkung des Atropins ab. Während dieser Befund sich durch die Annahme der Atropinzerstörung erklären lassen würde,

1 Lewin, L.: Dtsch. Med. Wschr. *25*, 37 (1899).
2 Fleischmann, P.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *62*, 518 (1909).
3 Metzner, R.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *68*, 110 (1912); *69*, 272 (1912).

machte eine andere Beobachtung Metzners eine Deutung schwieriger. Hiernach sollen fast wirkungslos gewordene Atropin-Sera plötzlich nach einiger Zeit wieder wirksam geworden sein. Zur Erklärung dieses Befundes liegt die Annahme nahe, daß methodische Schwierigkeiten die Untersuchungen Metzners störten. Das Hauptergebnis der Untersuchungen Metzners, das allmähliche Wirkungsloswerden von Atropin nach Auflösung in Kaninchenserum, wurde bald in neuen Mitteilungen Fleischmanns[4] bestätigt.

Fleischmann benutzte wiederum zum Nachweis der Atropinentgiftung durch Serum verschiedene biologische Methoden. Weitaus am besten bewährte sich ihm diesmal für den Atropinnachweis die Wirkung des Atropins auf das muskarinisierte Froschherz. Er gab an, daß diese Methode noch den Nachweis von 0,00001 mg Atropin gestattete. Diese kleinen Atropinmengen sollten sich dadurch nachweisen lassen, daß die zu prüfende Atropinlösung mittels einer mit sehr feiner Kanüle versehenen Spritze direkt in den Vorhof des stillstehenden Froschherzens gebracht wird. Der Muskarinstillstand wurde durch Auftropfen von 2 bis 3 Tropfen einer 1%igen Lösung vom Muskarin. hydrochloricum. innerhalb einiger Minuten erzielt. Fleischmann gibt übrigens an, daß die Frösche zu gewissen Zeiten muskarinempfindlicher schienen. Er erwähnte weiter, daß eine Injektionsspritze, in der sich nur einmal eine größere Atropinmenge befand, selbst nach gründlichster Reinigung, kaum mehr verwendet werden könne, da „bei der enormen Feinheit der Methode, auch wenn die Spritze nur mit Kochsalzlösung gefüllt ist, Atropinwirkung vorgetäuscht wird". Nicht veröffentlichte Versuche von *Oelkers* bestätigten den bei der Beschreibung der Methode gewonnenen Eindruck, daß hiermit niemals genaue Atropinbestimmungen, sondern nur ganz grobe Schätzungen des Atropingehaltes unbekannter Lösungen vorgenommen werden können.

Die Zerstörung von Atropin im Kaninchenserum sowie beim Aufbewahren in Leber- oder Gehirnbrei bei Körpertemperatur wurde erstmalig von *Cloetta*[5] nachgewiesen. Er gab ferner an, daß hierbei ein großer Unterschied zwischen dem Serum von normalen und von an Atropin gewöhnten Kaninchen bestehe. Die von ihm benutzten Bestimmungsmethoden erscheinen allerdings unzuverlässig und ermöglichten auch nur eine annähernde Schätzung des Atropingehaltes.

Ähnliches gilt für die Angaben von *Clark*[6], der ebenfalls mit unzureichenden Methoden zu ähnlichen Ergebnissen wie Cloetta kam.

Eine ausführliche Literaturzusammenstellung über die bis dahin vorliegenden Hypothesen, mit denen man die erheblichen Empfindlichkeitsunterschiede der verschiedenen Tierarten zu erklären versuchte, gab *Schinz*[7] (vgl. auch *Willberg*[8]). In eigenen Versuchen stellte er dann

[4] Fleischmann, P.: Berl. Kl. Wschr. 1911 Nr. 3. — Zschr. klin. Med. *73*, 175 (1911); *77*, 145 (1913). — Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. *28*, 231 (1911).

[5] Cloetta, M.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. S.-Band *59*, 119 (1908); *64*, 427 (1911).

[6] Clark, A. I.: J. of exp. Physiol. *5*, 585 (1912). — Brit. med. Journ. 1912 Nr. 2704.

[7] Schinz, H. I.: Arch. f. exp. Path. *61*, 193 (1917).

fest, daß die angeborene Resistenz der Kaninchen gegen Atropin, gemessen an der Dauer der Vaguslähmung, sehr verschieden ist. Nur bei Tieren, die einen höheren Grad von Atropinresistenz aufwiesen, konnte er die Fähigkeit des Blutes, Atropin in vitro zu zerstören, nachweisen. Der Abbau des Atropins kann indessen bei seinen Versuchen nicht sehr weitgehend gewesen sein, da es ihm möglich war, aus dem Blut-Atropingemisch, das physiologisch fast unwirksam war, Atropin „quantitativ" mittels der Vitali-Reaktion nachzuweisen. Der Autor gab allerdings selber an (vgl. S. 200 und 206 seiner Mitteilung), daß seiner Nachweismethode Mängel anhafteten. Schinz erhob dann noch den eigenartigen Befund, daß nur bei solchen Kaninchen, die bereits an sich die Fähigkeit besitzen, Atropin im Blute zu zerstören, durch eine Atropinbehandlung die Resistenz gegen Atropin in vivo und gleichzeitig die Zerstörungsfähigkeit des Blutes in vitro beträchtlich erhöht werden konnte. Bei Kaninchen mit geringer Resistenz gegen Atropin ließ sich die Widerstandskraft durch Atropinbehandlung zwar steigern, doch gewann das Blut keine atropinzerstörenden Fähigkeiten. Ferner fand er, daß die atropinzerstörende Fähigkeit des Blutes und des Serums eines Kaninchen passiv auf andere Kaninchen und Katzen übertragen werden konnte. Dieser Befund erscheint nach den Untersuchungen von Lewin[1] wenig glaubwürdig.

v. Oettingen[9] untersuchte die Atropinzerstörung im Blut und Leberbrei des Frosches, der ebenfalls eine hohe natürliche Resistenz gegen Atropin besitzt. Er fand, daß nur die Froschleber, nicht aber Froschblut, Atropin zerstören kann. Zum Atropinnachweis wurde von ihm die Reaktion von Vitali benutzt.

1921 stellte *v. d. Heyde*[10] fest, daß Atropin im Kaninchenserum zu einem erheblichen Teil physikalisch gebunden wird, so daß im Ultrafiltrat des Serums nur etwa 25% des zugesetzten Alkaloids wiedergefunden werden konnten. Eine Zerstörung des Atropins im Serum konnte ebenfalls regelmäßig beobachtet werden. So wurde z. B. aus einem Gemisch von Atropin und Serum, das unter Thymolzusatz 24 Stunden bei 37° gehalten wurde, nur 30—40% des zugesetzten Alkaloids wiedergefunden. v. d. Heyde nahm an, daß die Zerstörung durch ein besonderes Ferment bedingt sei und betonte, daß sich dieses Ferment auch im Serum anderer Tierarten fände, und daß die Fähigkeit der verschiedenen Tierarten, Atropin zu zerstören, der natürlichen Immunität der betreffenden Tierarten gegen das Alkaloid nicht parallel ginge. Die Bestimmungsmethode (Fällung des Atropins durch Kalium-Quecksilber-Jodid und Trübungsmessung) war bei den Versuchen dieses Autors vielleicht etwas genauer als die von den älteren Untersuchern benutzten Verfahren, sie schließt aber doch recht erhebliche Fehlermöglichkeiten nicht aus. Immerhin konnte v. d. Heyde[11] die

---

8 Willberg, N. A.: Zeitschr. f. Bioch. *66*, 389 (1914).

9 v. Oettingen, W. F.: Arch. f. exp. Path. *83*, 381 (1918).

10 v.d. Heyde, H. C.: Biol. Zentrbl. *41*, 188 (1921). — Ber. üb. d. ges. Phys. *8*, 192 (1921). — Arch. Needarl. de Physol. de l'homme et des animaux (1922).

11 v. d. Heyde, H. C.: Journ. of Laborat. a. clin. Med. 7, 280 (1932). — Ber. d. ges. Physiol. *13*, 255 (1922).

großen Mängel der von Fleischmann, Metzner u. a. benutzten biologischen Methoden nachweisen.

Eine Bindung des Atropins im Kaninchenserum, dagegen nicht im Hundeserum, wurde auch von *Storm v. Leeuwen*[12] und seinen Mitarbeitern festgestellt.

Der Verfasser nahm an, daß die Fähigkeit des Alkaloid-Bindungsvermögens des Serums an gewisse Stoffe, von ihm als „Chemoreceptoren" bezeichnet, gebunden sei, die im Blut des betreffenden Tieres anwesend sind.

Zum Nachweis der Atropinbindung verwandte Storm v. Leeuwen in seinen Studien über diese Erscheinung überlebenden isolierten Darm in der Anordnung von Magnus. Er zeigte, daß Pilokarpin und Atropin, nachdem sie eine Zeitlang mit Kaninchenserum in Berührung gewesen sind, ihre Wirkung auf den überlebenden Dünndarmstreifen in hohem Maße einbüßen. Er wies nun aber weiter nach, daß hierbei keine Zerstörung der Alkaloide stattfindet, da er durch geeignete Maßnahmen das Gift aus dem Serum in vollwirksamer Menge zurückgewinnen konnte. Daraus folgerte Storm v. Leeuwen, daß die entgiftende Fähigkeit von tierischen Sera und Geweben auf Alkaloide wie Atropin, Pilokarpin, Cocain, Strychnin, sowie auf Digitalis-Glykoside nicht, wie bisher angenommen, auf einer chemischen Zerstörung dieser Stoffe, sondern auf einer adsorptiven Bindung beruhe.

Solche Bindungen wiesen Storm v. Leeuwen und seine Mitarbeiter auch besonders zwischen Atropin und Kaninchenserum nach. Auch hier ist die Bindung reversibel: Zusatz von Pepton oder von Natrium-citricum lösten die Verbindung.

Beutner[13] glaubte, durch Dialyse-Versuche eine besonders intensive Bindung von Atropin an Kaninchenserum bewiesen zu haben; denn andere Sera (Pferd, Mensch, Schwein, Katze) banden viel weniger von Atropin und anderen Alkaloiden.

Hesse[14], der Untersuchungen über den Zerstörungsmechanismus des Atropins im Kaninchenserum anstellte, kam zunächst in Anlehnung an die ersten Angaben Fleischmanns[2] und Metzners[3] zu dem Ergebnis, daß nur bei einem Teil seiner Kaninchen das Blut bzw. das Serum oder Organfiltrate die Tähigkeit besaßen, Atropin zu zerstören. Ferner bestätigte er die Beobachtung von Metzner[3] und Schinz[7], daß Kaninchensera ihre atropinzerstörende Wirkung durch kurzes Erhitzen auf 55° einbüßen. Darüber hinaus fand aber Hesse dann noch, daß ein durch Erhitzen „inaktiviertes" Serum wieder seine alte Zerstörungskraft zurückgewann, wenn man ihm zwei Tropfen natives Serum zusetzte. Da er schließlich beobachten konnte, daß die Atropinzerstörung nur bis zu einem gewissen Gleichgewichtszustand forschritt, derart, daß nach Aufbewahrung im Brutschrank nach drei und mehr Tagen nicht mehr Atropin zerstört war als nach 24 Stunden, so lag die An-

---

12 Storm v. Leeuwen, W.: Journ. of Pharmacol. *17*, 1 (1921); *17*, 121 (1921); *18*, 271 (1921); *24*, 21 (1925).

13 Beutner, R.: Journ. of Pharmacol. *25*, 365, (1925).

14 Hesse, E.: Arch. f. exp. Path. *98*, 238 (1923).

nahme, daß die Atropinzerstörung durch ein fermentartiges Agens bedingt sei, nahe. Allerdings widerspricht dieser Annahme, bis zu einem gewissen Grade, ein weiterer merkwürdiger Befund Hesses. Er fand nämlich, daß sich einige Tage nach Vorbehandlung von Kaninchen durch Injektion von kolloidalem Schwefel, Protargol, Terpentinöl oder durch starke Verschorfung der Rückenmuskulatur mit dem Thermokauter das Serum dieser Tiere nicht mehr inaktivieren ließ. Trotz Erhitzung auf 68° zerstörten diese Sera Atropin wie Normalsera.

Die eigenartigen Angaben von Hesse werden jedoch bei näherer Betrachtung der von ihm benutzten Atropinbestimmungsmethoden verständlich. Hesse ging folgendermaßen vor:

„Die Serumansätze werden mit der 3fachen Menge absoluten Alkohols versetzt, zentrifugiert, der Alkohol abgegossen und diese Operation 2mal wiederholt. Die gesammelten Alkoholmengen werden, wenn nötig, filtriert, der Alkohol auf dem Wasserbade verjagt, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und bis zur Trockene erneut eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird nochmals mit wenig Tropfen kalten Wassers versetzt, filtriert und das Filtrat auf 10 ccm aufgefüllt. An entsprechenden Verdünnungen wird mit dem Mayer-Reagenz (Kalium-Quecksilber-Jodid) die Trübungsgrenze bestimmt und die Menge des unveränderten Atropins errechnet. Tropin gibt diese Fällungsreaktion nicht. Die Fehlergrenze der Methode beträgt etwa 8%."

Zu dieser Methode ist zu sagen, daß nach den Erfahrungen von *Oelkers, Raetz* und *Rintelen*[15] bei der Ausfällung der Eiweißkörper des Serums durch Alkohol Atropinverluste auftreten. Ein weiterer Verlust kommt bei dem zum Verjagen des Alkohols erforderlichen längeren Erhitzen zustande. Schließlich ist festzustellen, daß das zur Alkaloidfällung von Hesse benutzte Mayer-Reagenz nicht nur Alkaloide, sondern auch Eiweiß und Eißweißabbauprodukte fällt. Bei nicht veröffentlichten Versuchen von Oelkers gelang es z. B. nicht, alkaloidfreie Kaninchensera durch die von Hesse angegebene Alkoholbehandlung völlig von derartigen Stoffen zu befreien. Bei der Behandlung von Organpreßsäften nach der Vorschrift von Hesse blieben sogar stets recht erhebliche Mengen von diesen Stoffen in Lösung. Es ist daher gar nicht möglich, mit der von Hesse angegebenen Methode genaue Angaben über den Atropingehalt von Serum- oder Organpreßsaftproben zu machen. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Hesse dürften daher stark durch Versuchsfehler getrübt sein.

Nach den Untersuchungen von *La Mendola*[16] soll die atropinzerstörende Wirkung des Kaninchenserums nur gering sein. Kaninchenserum-Atropinlösungen, die bis zu 72 Stunden im Brutschrank aufbewahrt wurden, zeigten nach diesem Autor bei Hunden keine geringere Toxizität als entsprechend behandelte Lösungen von Atropin in Wasser. Entgegen den Angaben von Schinz[7] gelang es auch nicht, Hunde durch Vorbehandlung mit Kaninchenserum widerstandsfähiger gegen Atropin zu machen.

---

15 Oelkers, H. A., Raetz, W., u. Rintelen, K.: Arch. f. Pharm. 1932 S. 520.

16 La Mendola, S.: Ann. di clin. med. e di med. sperim. *14*, H. 3, 336 (1924). — Ber. d. ges. Physiol. *31*, 158 (1925).

Le Barre[17], der ebenfalls die Zerstörung von Atropin im Kaninchenserum mit verschiedenen biologischen und chemischen Methoden prüfte, kam zu dem Ergebnis, daß bei 38° innerhalb von 2 Stunden etwa 30 bis 35% der in das Serum eingebrachten Atropinmengen zerstört werden. Er nahm an, daß es sich hierbei um eine hydrolytische Spaltung des Alkaloids handele, zumal er glaubte, Tropin in dem mit Atropin versetzten Kaninchenserum nachgewiesen zu haben. Le Barre fand dann weiter, daß die Sera verschiedener Kaninchen keinen Unterschied hinsichtlich Schnelligkeit und Größe der Atropinzerstörung aufwiesen. In einem Falle wurde die Atropinzerstörung im Ochsenserum geprüft und hierbei keine merkliche Zerstörung des Alkaloids gefunden. Schließlich kam Le Barre auf Grund seiner Versuche zu einer Ablehnung der Auffassung von Storm v. Leeuwen[12], der die Inaktivierung von Atropin durch Kaninchenserum für ein Adsorptionsphänomen hielt. Dieser Ansicht wurde auch von *Mathews*[18] widersprochen.

Kako[19] prüfte die Angaben von Fleischmann[2] und Metzner[3] nach, die einen Einfluß der Schilddrüsentätigkeit auf die atropinzerstörende bzw. atropinbindende Kraft des Kaninchenblutes feststellen konnten. Der Autor fand merkwürdigerweise, daß sowohl nach vorhergehender Thyreoidektomie als auch nach Fütterung normaler Tiere mit Schilddrüsensubstanz, die an sich schon sehr geringe atropinzerstörende Kraft des Kaninchenserums noch weiter herabgesetzt wurde.

Die Japaner *Abe* und *Ozoegawa*[20] fanden, daß Serum und Organbrei von Kaninchen und anderen Tieren Atropin zu adsorbieren vermögen. Bei der Gewöhnung von Kaninchen an Atropin soll die Adsorptionskraft des Serums für das Alkaloid ansteigen, während sich die Adsorptionsfähigkeit des Zentralnervensystems gleichzeitig vermindert. Bei Hunden konnte dieser Unterschied nicht festgestellt werden. Hier sollen sich Adsorptionsfähigkeit von Serum und Gehirn bei zunehmender Gewöhnung in etwa gleichem Maße erhöhen. Die Veränderung des Teilungskoeffizienten (Affinität zu den Organzellen : Affinität zum Blut) soll die Ursache für die Toleranzerhöhung gegenüber dem Alkaloid sein. Bei normalen Kaninchen wurde entsprechend ihrer hohen natürlichen Toleranz ein kleinerer Teilungskoeffizient als bei unvorbehandelten Hunden, deren Toleranz gegen Atropin bekanntlich weit kleiner ist, festgestellt. *Mattei*[21] berichtete, daß die Dosis letalis minima des Atropins bei normalen und bei im Drehkäfig hochgradig ermüdeten Kaninchen die gleiche wäre. Außerdem wurde von ihm gefunden, daß bei längerem Aufenthalt im Thermostaten Atropin von normalem Kaninchenserum und vom Serum ermüdeter Kaninchen in gleicher Weise inaktiviert wird (Prüfung an der Katzeniris).

---

17 Le Barre, J.: Journ. of Pharm. *26*, 159 (1925). — Ber. d. ges. Physiol. *35*, 187, (1926).

18 Mathews, A.: Physiol. Reviews *1*, 553 (1928).

19 Kako, H.: Folia japon. *3*, 54 (1926). — Ber. ges. Physiol. *37*, 307 (1926).

20 Abe, K., u. Ozoegawa, Sh.: Jap. J. Med. Science. Trans. 4 Pharma. *5*, 12 1931. — Ber. ges. Physiol. *66*, 157 (1932).

21 Mattei, G.: Fol. med. (Napoli) *20*, 231 (1934). — Ber. ges. Physiol. *80*, 545 (1934).

Zu einem überraschenden Ergebnis kam auf Grund ihrer Untersuchungen *Lebedinskaja*[22]. Sie stellte fest, daß Kaninchen ebenso empfindlich gegen Atropin sind wie andere Tiere und der Mensch. Die scheinbare Unempfindlichkeit des Kaninchens gegen Atropin erkläre sich nicht durch die Eigenschaft, das Gift im Gehirn, in der Leber oder im Blut zu zerstören, sondern durch das Vorhandensein einiger Vorrichtungen, die den Zutritt des Giftes zu den entsprechenden Elementen des Zentralnervensystems verhindere. Mittels künstlich erzeugter Druckschwankungen im Subarachnoidalraum gelang es der Verfasserin diese Vorrichtungen zu zerstören und das Kaninchen gegen Atropin empfindlicher zu machen.

Weiter konnte *Kiriyama*[23] mittels einer chemischen Methode, die auf der Vitali-Reaktion beruht, feststellen, daß die Lymphe des Kaninchens eine thermolabile Substanz enthält, durch die das Atropin zerstört wird. Nach diesem Autor sollen 0,5 ccm Lymphe bei 37° bereits in 10 bis 30 Minuten 0,4 bis 1 mg Atropinsulfat zerstören können. Die besonders hohe Fehlerbreite der benutzten Nachweismethode geht aber bereits aus der Angabe des Autors hervor, daß die Vitali-Reaktion bei 0,1 mg Atropin positiv auszufallen pflegte, falls das Atropin in Wasser und bei 0,5 mg, falls das Alkaloid in stark eiweißhaltigem Medium gelöst war. Die Ungeeignetheit der Reaktion von Vitali als Limes-Reaktion zum quantitativen Atropinnachweis geht übrigens schon daraus hervor, daß die verschiedenen Untersucher bei ganz verschieden großen Atropinmengen eine positive Reaktion erhielten. Während Kiriyama 0,1 und 0,5 mg und mehrere andere Untersucher 0,01 mg Atropin als unterste Grenze der Nachweisbarkeit nach Vitali ansahen, fand v. Oettingen[9] noch eine positive Reaktion bei 0,005 mg Atropin. *v. Oettingen* und *Marschall*[24] fanden dann später mit dieser Reaktion, deren Fehlergrenze sie mit ± 5% angaben, daß Eiweiß von frischen Hühnereiern d—l—Hyoscyamin und Atropin rasch und mit gleicher Geschwindigkeit zerstörte, und sie sahen in diesem Befund die Erklärung der von Willberg[8] festgestellten Unempfindlichkeit der Küken gegen die Belladonna-Alkaloide. Bei Versuchen mit Kaninchenserum stellten sie fest, daß bei 38° in drei Stunden 66% l—Hyoscyamin, 36% Atropin und 13% d—Hyoscyamin zerstört wurden. Nach sechs Stunden waren die entsprechenden Werte 100, 82 und 56%.

Das Serum atropinresistenter Kinder wurde von *Pilcher*[25] untersucht. Er kam zu dem Ergebnis, daß Atropin durch diese Sera nicht gespalten wird. Der Befund erklärt sich jedoch durch die wenig genauen Nachweismethoden (Dialysiermethode nach Beutner[13] und Versuch einer Bestimmung an der Katzenpupille), die nur ganz grobe Schätzungen des Atropingehaltes möglich machten.

---

22 Lebedinskaja, S. I.: Ber. ges. Physiol. *86*, 517 (1935).

23 Kiriyama, S.: Arb. 3 Abt. Anat. Inst. Kyoto DH. *4*, 68 (1934). — Ber. ges. Physiol. *88*, 668 (1935). — Vgl. auch Yoshida, Y., u. Yamagishi, M.: Acta scholae med. Kioto. *19*, 57 (1936).

24 v. Oettingen, W. F., u. Marschall, I. H.: Journ. of exp. Pharm. *50*, 15 (1934).

25 Pilcher, I. D.: Journ. of exp. Pharm. *52*, 196 (1934).

Schließlich wurde von *Dirner*[26] eine Untersuchung über die Zerstörung von Atropin im Kaninchenserum durchgeführt und dabei festgestellt, daß von vier Kaninchen nur zwei ein „aktives" Serum besaßen, welches in 24 Stunden fast 100% des Atropinzusatzes unwirksam machte, wohingegen das Serum der beiden anderen Kaninchen wirkungslos gewesen sein soll.

Die Atropinbestimmungen wurden jedoch in Abänderung des Nachweisverfahrens von *Pulewka*[27] an Ratten statt an Mäusen vorgenommen.

Methode von Pulewka:

Sie beruht darauf, die pupillenerweiternde Wirkung bestimmter Mengen der zu prüfenden atropinhaltigen Stoffe an der Maus mit der Wirkung bekannter Atropindosen zu vergleichen. Diese Methode weist noch 0,05 γ Atropin nach.

Es ist denkbar, daß die hohe Exaktheit der Methode von Pulewka hierdurch erheblich beeinträchtigt wurde. Auch wurden von Pilcher nicht enteiweißte Serumproben, sondern die Atropin-Serumlösungen den Ratten direkt appliziert.

Aus den Untersuchungen von *Hepp*[28] geht ferner hervor, daß die subkutane Injektion des im Serum gelösten Atropins die Empfindlichkeit des Nachweises ganz erheblich stört bzw. den Nachweis unmöglich macht.

Die bisher geschilderten Untersuchungsergebnisse erscheinen außerordentlich widerspruchsvoll. Verschiedene Untersucher fanden, daß das Blut von Tieren mit hoher Atropinresistenz — insbesondere das Blut von Kaninchen — Atropin zu zerstören vermag (vgl. z. B. Le Barre[17], Mattei[21]).

Doch sind es nicht wenige, die dem widersprachen, oder die zu dem Ergebnis kamen, daß unter den atropinempfindlichen Tierarten nur die Kaninchen und auch von den Kaninchen wieder nur einzelne die Fähigkeit des Blutes, Atropin chemisch zu zerstören, aufweisen (vgl. z. B. Fleischmann[2], Metzner[3], Cloetta[5], Clark[6], Schinz[7], Hesse[14], Dirner[26]). Die Forscher, die eine chemische Zerstörung des Atropins im Blute nachgewiesen zu haben glauben, lassen sich wiederum einteilen in solche, die hierbei an die Wirksamkeit eines im Blut befindlichen fermentartigen Agens, das sich durch Hitze inaktivieren lassen soll, glauben, und in solche, die auf Grund ihrer Untersuchungen das Vorhandensein einer Art von Antitoxin annehmen, das dann auf atropinempfindliche Tiere übertragen, diese atropinfest machen soll (Schinz[7]).

Andere Untersucher lehnen die Möglichkeit der Atropinzerstörung mehr oder minder bestimmt ab (vgl. z. B. Fleischmann)[2], da ihre Untersuchungsergebnisse die Annahme einer nur physikalischen Bindung des Atropins an irgendwelche Serumbestandteile rechtfertigen (Storm v. Leeuwen[12], v. d. Heyde[10], Abe und Ozoegawa[20]). Auch hierbei finden

---

26 Dirner, Z.: Arch. exp. Path. *186*, 409 (1937).
27 Pulewka, P.: Arch. f. exp. Pathol. *169*, 482 (1933).
28 Hepp, L.: Dissertation Tübingen 1934.

sich Widersprüche, da die Fähigkeit, Atropin physikalisch im Blut zu binden, entweder allen atropinunempfindlichen oder aber nur einzelnen atropinunempfindlichen Tieren zugeschrieben wird.

Es ist mithin aus der besprochenen Literatur nicht ohne weiteres möglich, sich ein Bild von dem Schicksal des Atropins im Tierkörper zu machen.

Zu einer Klärung der Sachlage führt indessen die kritische Betrachtung der von den einzelnen Untersuchern zur Bestimmung des Atropins benutzten Methoden. Bereits bei der kurzen Besprechung der einzelnen Arbeiten wurde gelegentlich auf die Unzulänglichkeit der benutzten Nachweisverfahren hingewiesen, mit denen bestenfalls ein qualitativer Atropinnachweis, niemals eine quantitative Bestimmung des Alkaloids in der erforderlichen Größenordnung möglich ist.

Hier soll nun noch kurz erwähnt werden, daß die großen Mängel der von Fleischmann, Metzner u. a. benutzten biologischen Atropinbestimmungen bereits durch v. d. Heyde[10] erkannt wurden. Bei dieser Bestimmung, zu der Dauer und Stärke der vaguslähmenden Wirkung des Atropins am Kaninchen (z. B. durch Bestimmung von Blutdruck und Pulszahl) benutzt wurden, spielt die individuelle Empfindlichkeit des Kaninchens, die sehr erheblichen Schwankungen unterworfen ist, eine große Rolle (vgl. z. B. v. Oettingen[24]). So fand z. B. Dirner[26], daß die kleinste vaguslähmende Atropindosis beim Kaninchen zwischen 0,05 und 0,0005 mg pro kg Körpergewicht schwankt. Dieser Umstand wurde aber von Fleischmann, Metzner u. a. bei ihren Untersuchungen gar nicht berücksichtigt.

Man kommt so bei gründlicher Durchsicht der besprochenen Arbeiten zu dem Ergebnis, daß die dort beschriebenen Ergebnisse sämtlich stark anzuzweifeln sind, da sie mit unzulänglichen Methoden gewonnen wurden.

Diese Befunde erscheinen nun aber vollends unglaubwürdig, nachdem in den letzten Jahren die chemischen Eigenschaften des Atropins mehr bekanntgeworden sind. So konnten Oelkers, Raetz und Rintelen[15] mit genauen chemischen und physikalischen Methoden zeigen, daß Atropin in wäßriger Lösung bereits bei schwach alkalischer Reaktion verhältnismäßig rasch verseift wird. Es war daher als selbstverständlich anzunehmen, daß diese Zerstörung auch im Kaninchenserum ebenso wie im Serum anderer Tiere und des Menschen vor sich geht, da hier ja überall eine schwach alkalische Reaktion ($p_H = 7{,}4—7{,}6$, vgl. z. B. *Baló*[29]) vorhanden ist. Tatsächlich ließ sich dann auch zeigen, daß die Atropinzerstörung im Serum des Menschen, des Kaninchens und anderer Tierarten bei 38° innerhalb von 24 Stunden zu etwa 45 bis 50% erfolgt (vgl. auch *Oelkers* und *Raetz*[30]).

Ein Anhalt dafür, daß im Blut, in der Leber oder im Pankreas eine Esterase vorhanden ist, durch die die Verseifung des Atropins beschleunigt werden könnte, ergab sich nicht.

---

[29] Baló, J. v.: Pflüg. Arch. *239*, 726 (1938).
[30] Oelkers, H. A., u. Raetz, W.: Klin. Wschr. 1933, 1985.

Die leichte Zerstörbarkeit des Atropins bei alkalischer Reaktion wurde kürzlich auch von *Schloß*[31] unter Benutzung des biologischen Atropinnachweises von Pulewka festgestellt.

Ferner zeigten weitere Untersuchungen von *Oelkers* und *Vincke*[32], daß eine Zerstörung des Atropins in wäßriger Lösung nicht nur bei alkalischer, sondern auch bei neutraler und auch noch bei schwachsaurer Reaktion — wenn auch nur sehr langsam — vor sich geht.

Eine Zerstörung des Atropins in den Körpersäften ist mithin auf Grund dieser Untersuchungen erwiesen, doch trägt dieser Befund nichts zur Erklärung der hohen Atropinresistenz verschiedener Tierspecies bei. Denn abgesehen davon, daß nach genannten Untersuchungen angenommen werden muß, daß die Verseifung des Alkaloids in jedem Blut — also nicht nur in dem von atropinresistenten Tieren — stattfindet, hat sich auch ergeben, daß die Verseifungsgeschwindigkeit eine viel zu geringe ist, als daß sie für den Ablauf der Atropinvergiftung eine ausschlaggebende Bedeutung haben könnte.

Es bleibt nun noch zu erörtern, wie weit die Ansichten der bereits erwähnten Forscher zutreffen könnten, die annahmen, daß das Atropin im Serum der atropinresistenten Tiere physikalisch gebunden wird. Der exakte Nachweis einer solchen Bindung erscheint aber schwierig, nachdem Oelkers, Raetz und Rintelen[15] zeigen konnten, daß Atropin an Dialysierhülsen insbesondere an solche aus Collodium adsorbiert wird.

Indessen verleihen doch die Beobachtungen von Hepp[28] der Theorie von der physikalischen Bindung des Alkaloids, an bisher allerdings noch nicht bekannte Serumbestandteile, eine gewisse Stütze.

Hepp beobachtete nämlich bei Versuchen mit der Methode von Pulewka[27], daß die subkutane Injektion von Atropinsulfat, das im Kaninchenserum gelöst war, eine weit geringere Wirkung auf die Pupille der weißen Maus ausübt, als eine entsprechende Lösung des Atropinsulfats in Wasser. Menschliches Serum hatte dagegen keine „atropinentgiftende" Eigenschaft.

Da bei früheren Untersuchungen über Serumlipasen aufgefallen war, daß die Serumlipase des Kaninchens eine auffällig geringe Empfindlichkeit gegen Atropin aufweist, so entschlossen wir uns, dieser Beobachtung nachzugehen und Versuche über die Hemmbarkeit der Serumlipasen atropinempfindlicher und -unempfindlicher Tiere anzustellen.

Der Befund einer besonders geringen Hemmbarkeit der Serumlipasen atropinresistenter Tiere durch Atropin würde eine weitere Stütze für die Annahme eines Wirkungsverlustes des Alkaloids durch physikalische Bindung an kolloide Bestandteile dieser Seren sein.

---

[31] Schloß, G.: Arch. exp. Pathol. *188*, 669 (1938).

[32] Oelkers, H. A., u. Vincke, E.: Arch. exp. Pathol. *178*, 439 (1935). — Med. Klin. 1937 Nr. 3.

Zur Prüfung der Spaltungskraft der Serumlipasen bedienten wir uns der von *Rona* und *Michaelis*[33] angegebenen stalagmometrischen Methode, die auf folgendem Prinzip beruht:

Läßt man aus einer Pipette ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen austropfen, so ist die Größe und damit die Zahl der Tropfen von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit abhängig. Nun ist die Oberflächenspannung der wäßrigen Lösungen der Ester im Vergleich zu der ihrer Spaltprodukte eine sehr viel stärkere. Während z. B. die Glycerinester zu den Stoffen gehören, die die Spannung des Lösungsmittels stark erniedrigen, besitzen die entstehenden Spaltprodukte, also die Salze der Fettsäuren und Glycerin diese Fähigkeit nur in äußerst geringem Maße.

Wir benutzten für unsere Versuche eine Tributyrinemulsion und konnten an ihrer Aufspaltung die fermentative Kraft der verschiedenen Serumlipasen verfolgen.

Die Versuchsanordnung war bei jedem zu prüfenden Serum die gleiche und sah folgendermaßen aus: eine gesättigte Tributyrinemulsion wurde hergestellt durch halbstündiges Schütteln von drei Tropfen Tributyrin in 110 ccm destillierten Wassers. Außerdem wurden noch 20 ccm eines Phosphatpuffers hinzugesetzt. Dieser Puffer besaß ungefähr die H-Ionenkonzentration, die im Blute herrscht (in unserem Fall $p_H = 7{,}4$). Die Tributyrinemulsion wurde sodann filtriert, um nichtemulgierte Fetteile zu entfernen.

Jeder Versuch bestand aus mehreren Ansätzen. In jedem Ansatz befanden sich 10,0 ccm Tributyrinemulsion. Dazu kam im ersten Ansatz 1,0 ccm Aqua dest., weil dieser Ansatz als Beispiel der normalen Spaltung dienen sollte. In den weiteren Ansätzen befanden sich an Stelle der 1 ccm Aqua dest. je 1,0 ccm von verschieden starken Atropinlösungen. Kurz vor dem ersten Zählen der Tropfen, wozu wir immer das gleiche Stalagmometer mit einem Wasserwert von 111 Tropfen benutzten, wurde dann jeweils 1,0 ccm einer Serumverdünnung in die betreffenden Ansätze pipettiert. Es wurden dann in regelmäßigen Zeitabständen die stalagmometrischen Bestimmungen vorgenommen.

Der Verdünnungsgrad der Sera richtete sich nach einem Vorversuch, wo diejenige Serumverdünnung ermittelt wurde, die eine nicht zu schnelle oder zu langsame Tributyrinspaltung bewirkte. Dieser Vorversuch erwies sich als notwendig, da die Spaltungskraft der Sera sehr unterschiedlich war, eine Erscheinung, auf die auch schon Rona und Michaelis[33] hingewiesen hatten.

1. Kaninchenserum.

Das Blut wurde einem nüchternen Kaninchen entnommen, zentrifugiert und das Serum dann mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Der Vorversuch ergab, daß das Kaninchenserum eine sehr stark wirkende Lipase besitzt. Die für unsere Zwecke geeignete Serumverdünnung war 1:30, da die Verdünnungen 1:10 und 1:20 eine zu

[33] Rona u. Michaelis: Bioch. Zeitschr. 31, 345 (1911).

schnelle Aufspaltung der Tributyrinemulsion bewirkten. Die gefundenen Tropfenzahlen waren:

Zeit	Zu 10 ccm Tributyrinemulsion Zusatz von 1 ccm folgender Serumverdünnungen: 1:10	1:20	1:30
0′	166 Tropfen	166 Tropfen	166 Tropfen
20′	133 „	150 „	156 „
40′	124 „	140 „	151 „
60′	119 „	135 „	146 „

Im ersten Versuch wurde zur Tributyrinemulsion in Ansatz 2 1 ccm einer 0,04%igen Atropinsulfatlösung hinzugegeben, in Ansatz 3 1 ccm einer 0,1%igen und in Ansatz 4 1 ccm einer 0,2%igen Lösung. Es zeigte sich, daß die Serumlipase des hinzugegebenen Kaninchenserums praktisch nicht beeinflußt wurde.

Zeit	Aqua dest.	3,34 mg% Atrop. sulf.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.
0′	165 Tropfen	165 Tropfen	164 Tropfen	165 Tropfen
20′	155 „	156 „	156 „	157 „
40′	150 „	150 „	150 „	151 „
60′	146 „	146 „	147 „	147 „

Im nächsten Versuch wurden die Atropinsulfatkonzentrationen erhöht, indem 0,2- bis 1%ige Lösungen benutzt wurden. Trotzdem war die Hemmung der Lipase nur unbeträchtlich.

Zeit	Aqua dest.	16,7 mg% Atrop. sulf.	41,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.
0′	169 Tropfen	168 Tropfen	169 Tropfen	169 Tropfen
20′	158 „	160 „	160 „	161 „
60′	147 „	150 „	150 „	151 „
120′	135 „	137 „	137 „	139 „

Es wurde weiterhin die Wirkungsweise sehr hochprozentiger Atropinlösungen geprüft. Hier zeigte es sich, daß bei Verwendung von 5% Atropinsulfatlösung (417 mg%) eine sehr deutliche Hemmung der Tributyrinspaltung durch die Kaninchenserumlipase eintrat. Eine vollständige Hemmung konnte jedoch auch dann nicht erzielt werden, als wir 3 ccm der 10%igen (2,5 g%) Lösung statt des sonst üblichen 1 ccm nahmen.

Zeit	Aqua dest.	167 mg% Atrop. sulf.	417 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.	2,50 g% Atrop. sulf.
0′	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen	166 Tropfen
20′	154 „	158 „	158 „	159 „	159 „
40′	148 „	154 „	156 „	157 „	158 „
60′	143 „	148 „	151 „	153 „	154 „
80′	136 „	142 „	144 „	147 „	147 „
100′	130 „	136 „	137 „	140 „	142 „
120′	125 „	130 „	132 „	135 „	136 „

Diese Versuche zeigen also die außerordentlich geringe Beeinflußbarkeit der Kaninchenserumlipase durch Atropin. Selbst bei einer

Atropinsulfatkonzentration von 2,14 g% war keine Aufhebung der Fermentwirkung zu erzielen.

2. Menschenserum.

Das Blut wurde einem gesunden Menschen aus der Armvene entnommen, zentrifugiert und verdünnt. Der Vorversuch ergab, den Angaben *Takahaskis*[34] entsprechend, daß das Tributyrinspaltungsvermögen des Menschenserums geringer ist als das des Kaninchenserums. Eine Verdünnung von nur 1 : 5 ergab ein unseren Versuchen angepaßtes Spaltungsvermögen.

	Zu 10 ccm Tributyrinemulsion Zusatz von 1 ccm folgender Serumverdünnungen:		
Zeit	1:5	1:10	1:20
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen
20′	162 „	167 „	168 „
40′	157 „	165 „	167 „
60′	152 „	163 „	166 „

Wir wählten hier den umgekehrten Weg wie beim Kaninchenserum und prüften zuerst den Einfluß hoher Atropindosen. Es zeigte sich, daß 1,0 ccm der 5- und 10%igen Lösungen vollständige Hemmungen der Lipasetätigkeit bewirkten.

Zeit	Aqua dest.	417 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	170 Tropfen	171 Tropfen	171 Tropfen
20′	164 „	171 „	171 „
40′	159 „	170 „	171 „
60′	155 „	170 „	171 „
80′	151 „	170 „	171 „
120′	142 „	170 „	171 „

Es galt nun herauszufinden, welches die kleinste Konzentration an Atropinsulfat war, die noch eine vollständige Hemmung der Serumlipase bewirkte. Es ergab sich, daß diese Grenze bei einer Konzentration von 62,5 bis 83 mg% lag.

Zeit	Aqua dest.	41,7 mg% Atrop. sulf.	62,5 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	167 mg% Atrop. sulf.
0′	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen	166 Tropfen
20′	157 „	161 „	162 „	163 „	164 „
40′	154 „	161 „	161 „	163 „	164 „
60′	149 „	159 „	160 „	162 „	163 „
80′	145 „	159 „	160 „	162 „	163 „
105′	140 „	157 „	160 „	162 „	163 „
130′	136 „	157 „	160 „	162 „	164 „

Ferner versuchten wir, die unterste Atropinkonzentration zu bestimmen, die gerade noch eine Hemmung der Lipasetätigkeit bewirkte. Hierbei wurde gefunden, daß schon 1,0 ccm einer Lösung von 0,05% auf 12 ccm Ansatz, d. h. eine Atropinsulfatkonzentration von 4,2 mg%

---

[34] Takahaski: Pflügers Arch. *225*, 42 (1930).

genügte, um eine leichte Spaltungshemmung zu erzielen. Eine Atropinsulfatkonzentration von 8,3 mg% hemmte bereits stark.

Zeit	Aqua dest.	2,08 mg% Atrop. sulf.	4,17 mg% Atrop. sulf.	8,33 mg% Atrop. sulf.
0′	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen	165 Tropfen
20′	160 „	159 „	162 „	163 „
40′	156 „	156 „	159 „	161 „
60′	150 „	151 „	153 „	157 „
80′	145 „	145 „	148 „	151 „
100′	141 „	142 „	144 „	146 „
120′	137 „	138 „	140 „	143 „

Die mit Menschenserum angestellten Versuche zeigen eindeutig die sehr große Empfindlichkeit dieser Lipase gegen Atropin.

3. Katzenserum.

Die Gewinnung des Serums normaler Katzen bereitete uns einige Schwierigkeiten. Das Blut der vier Katzen, deren Serum wir untersuchten, wurde jeweils in Narkose (Urethan) gewonnen. Es ist daher möglich, daß die Ergebnisse hierdurch beeinflußt sind. Im Vorversuch zeigte es sich, daß die Katzenserumlipase eine recht große Spaltungskraft besitzen. Es wurde daher von uns eine Verdünnung von 1:20 gewählt.

Serumverdünnung:

Zeit	1:5	1:10	1:20
0′	167 Tropfen	167 Tropfen	167 Tropfen
20′	140 „	152 „	159 „
40′	133 „	140 „	152 „
60′	128 „	134 „	146 „

In allen vier Versuchen ergab sich eine äußerst geringe Beeinflussung der Katzenserumlipase durch Zusatz von 1,0 ccm der 0,1- bis 1%igen Atropinsulfatlösungen zu 11 ccm Ansatz. Erst die 10%ige Lösung bewirkte eine Hemmung, die aber nie über das uns vom Kaninchen her bekannte Maß hinausging, sondern im Gegenteil meist noch etwas darunter blieb.

Zur Übersicht sei einer der vier Versuche hier angeführt:

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	168 Tropfen	168 Tropfen	168 Tropfen	168 Tropfen	168 Tropfen
20′	162 „	163 „	162 „	162 „	163 „
40′	154 „	155 „	155 „	156 „	159 „
60′	147 „	147 „	147 „	147 „	151 „
80′	140 „	141 „	142 „	143 „	146 „
100′	138 „	139 „	139 „	140 „	144 „
120′	136 „	136 „	137 „	137 „	142 „
24 Std.	120 „	120 „	120 „	120 „	128 „

4. Rattenserum.

Nach Betäubung der Ratte durch Stockschlag wurde das Tier durch Eröffnung der Carotis entblutet. Als die geeignete Serumverdünnung

mit physiologischer Kochsalzlösung wurde eine Verdünnung von 1:20 ermittelt. Der Versuch zeigt gegenüber denen, die wir an der Katze anstellten, kaum einen Unterschied. Auch hier fanden wir kaum eine Hemmung durch Atropinsulfatkonzentrationen von 8,33 bis 83,3 mg%. Erst die 10%ige Lösung bewirkte deutliche Hemmung.

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	167 Tropfen	167 Tropfen	166 Tropfen	167 Tropfen	167 Tropfen
20′	157 „	158 „	157 „	158 „	161 „
40′	148 „	150 „	149 „	149 „	155 „
60′	145 „	146 „	145 „	146 „	152 „
80′	138 „	140 „	140 „	140 „	147 „
100′	135 „	136 „	136 „	136 „	142 „
120′	133 „	134 „	134 „	135 „	140 „
24 Std.	120 „	121 „	122 „	122 „	129 „

5. Hundeserum.

Ein ganz anderes Bild boten die Versuche mit Hundeserum. Es ist dasjenige, von den von uns untersuchten, welches in seiner Empfindlichkeit dem Menschenserum am nächsten kommt.

Auch der Vorversuch zeigte eine recht schwache Wirkung der Hundeserumlipase auf die Tributyrinemulsion, so daß wir — wie beim menschlichen Serum — eine Verdünnung von nur 1:5 wählen mußten.

Serumverdünnung:

Zeit	1:5	1:10	1:20
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen
20′	166 „	167 „	169 „
40′	162 „	164 „	168 „
60′	160 „	163 „	167 „
24 Std.	128 „	131 „	134 „

Im Versuch zeigte der Ansatz mit der 0,8 g%igen Atropinkonzentration eine vollständige Hemmung der Lipasetätigkeit, und selbst die kleinste von uns gewählte Atropindosis von 8,3 mg% ergab noch eine sehr eindrucksvolle Hemmung.

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	171 Tropfen
20′	166 „	167 „	168 „	168 „	171 „
40′	162 „	165 „	166 „	166 „	171 „
60′	159 „	164 „	165 „	166 „	171 „
80′	157 „	162 „	162 „	164 „	171 „
100′	154 „	160 „	161 „	163 „	171 „
120′	151 „	156 „	159 „	161 „	171 „
180′	144 „	152 „	154 „	160 „	171 „
24 Std.	123 „	133 „	137 „	146 „	170 „

6. Hammelserum.

Auch das Hammelserum zeigte ebenso wie das Hundeserum nur schwache Spaltungswirkung seiner Lipase. Wir bedienten uns daher wieder der Serumverdünnung von 1:5.

Im Gegensatz zum Hundeserum war der Einfluß, den die Atropinzusätze auf die Spaltung des Tributyrins ausübten, ganz außerordentlich gering. Die Hemmbarkeit der Hammelserumlipase durch Atropin ist, wie die Tabelle zeigt, noch etwas geringer als die des Kaninchenserums.

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	171 Tropfen
20′	169 „	170 „	170 „	170 „	172 „
40′	168 „	168 „	167 „	169 „	170 „
60′	167 „	168 „	167 „	168 „	169 „
80′	165 „	165 „	165 „	166 „	168 „
120′	161 „	162 „	162 „	162 „	162 „
24 Std.	136 „	137 „	136 „	137 „	141 „

7. Meerschweinchenserum.

Das Blut wurde wie bei der Ratte durch Eröffnung der Carotis gewonnen. Die Lipasewirkung des Meeschweinchenserums erwies sich als sehr stark; wir mußten, um eine nicht allzu rasche Aufspaltung der Fettemulsion zu erhalten, eine Verdünnung von 1:30 anwenden.

	Serumverdünnung:		
Zeit	1:10	1:20	1:30
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen
20′	138 „	145 „	148 „
40′	134 „	140 „	143 „
60′	129 „	136 „	139 „

Der Einfluß, den Atropinlösungen auf das Meerschweinchenserum ausüben, ist ungefähr der gleiche, wie wir ihn bei der Katze und Ratte beobachten konnten. Schwache Hemmung bei Konzentrationen von 8,4 mg% bis 84 mg%, wobei die letztere kaum stärker wirkte als die niedrigere Lösung. Auch die höchste Konzentration, 835 mg%, bewirkte keine absolute Hemmung.

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	170 Tropfen	171 Tropfen
10′	158 „	159 „	159 „	160 „	161 „
30′	146 „	150 „	151 „	150 „	152 „
50′	138 „	142 „	142 „	142 „	143 „
80′	136 „	139 „	139 „	140 „	142 „
100′	134 „	137 „	137 „	138 „	140 „
120′	131 „	134 „	134 „	134 „	137 „
24 Std.	116 „	120 „	120 „	120 „	125 „

8. Rinderserum.

Auch das Rinderserum zeichnete sich wie das Hammelserum durch eine schwache Serumlipasewirkung aus. Es wurde auch hier eine Verdünnung von 1:5 gewählt.

Im Gegensatz zum Hammelserum zeigte sich die Lipase des Rinderserums als stärker durch Atropin hemmbar.

Zeit	Aqua dest.	8,33 mg% Atrop. sulf.	16,7 mg% Atrop. sulf.	83,3 mg% Atrop. sulf.	833 mg% Atrop. sulf.
0′	172 Tropfen	172 Tropfen	172 Tropfen	172 Tropfen	173 Tropfen
20′	168 „	169 „	169 „	169 „	172 „
40′	166 „	166 „	167 „	167 „	170 „
60′	164 „	164 „	165 „	165 „	169 „
80′	162 „	163 „	163 „	163 „	168 „
120′	157 „	158 „	158 „	159 „	166 „
24 Std.	128 „	129 „	129 „	130 „	140 „

Zur besseren Übersicht seien einige charakteristische Werte der einzelnen untersuchten Sera nebeneinander gestellt.

Die Tabelle 1 zeigt die in den Vorversuchen gefundene, stark voneinander abweichende, tributyrinspaltende Kraft der einzelnen Lipasen. Hierzu wird die Tropfendifferenz angegeben, die sich jeweils bei einer Serumverdünnung von 1:10 nach einer Einwirkungszeit von 60 Minuten auf die Tributyrinemulsion gegenüber dem Anfangswert ergab.

Serumverdünnung 1 : 10	Nach 60′ Tropfendifferenz von:
Kaninchen	47 Tropfen
Meerschweinchen	41 „
Katze	33 „
Ratte	30 „
Hund	10 „
Mensch	7 „
Rind	6 „
Hammel	4 „

Aus der nächsten Tabelle wird ersichtlich, daß die Stärke der einzelnen Serumlipasen in keiner Beziehung zur Hemmbarkeit durch Atropin steht.

Die Tabelle 2 zeigt die Differenz der Tropfenzahlen zwischen dem jeweiligen Kontrollsatz ohne Atropin und dem Ansatz, der eine Atropinsulfatkonzentration von 833 mg% enthielt, nach einer Versuchsdauer von 120 Minuten.

In der Spalte 1 sind in Klammern die als optimal gewählten Serumverdünnungen angegeben.

Mensch	(1 : 5)	29 Tropfen
Hund	(1 : 5)	20 „
Kaninchen	(1 : 30)	11 „
Rind	(1 : 5)	9 „
Ratte	(1 : 20)	7 „
Katze	(1 : 20)	6 „
Meerschweinchen	(1 : 30)	6 „
Hammel	1 : 5)	4 „

Diese Tabelle gibt also die Reihenfolge der Sera in bezug auf die Empfindlichkeit ihrer Lipasen gegen Atropin an.

Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man die Tropfendifferenz von Kontrollversuch und dem Ansatz mit einer 8,35 mg% Atropinsulfatkonzentration vergleicht (beim Kaninchen wurde der Ansatz mit einem Atropinsulfatgehalt von 16,7 mg% verglichen.

Mensch	6 Tropfen
Hund	5 „
Rind	3 „
Meerschweinchen	3 „
Kaninchen	2 „
Ratte	1 „
Hammel	1 „
Katze	0 „

Schließlich sei noch mitgeteilt, wie groß die Spaltungskraft der einzelnen Serumlipasen in Gegenwart einer Atropinsulfatkonzentration von 833 mg% war.

Seren	Differenz nach Anfangswert nach 120′
Meerschweinchen	34 Tropfen
Kaninchen	30 „
Ratte	27 „
Katze	26 „
Rind	7 „
Hammel	6 „
Hund	0 „
Mensch	0 „

Die Versuche ergaben also eine sehr verschieden starke Hemmbarkeit der Lipasen der verschiedenen Seren durch Atropin. Während die Lipasen des Ratten-, Meerschweinchen- und Kaninchen-Serums selbst durch höchste Atropinsulfatkonzentrationen nur ganz wenig gehemmt wurden, erwiesen sich die Serumlipasen von Mensch und Hund als sehr empfindlich gegen Belladonna-Alkaloide.

Dieses Ergebnis entspricht mithin in der Tat der weitaus größeren Empfindlichkeit von Mensch und Hund gegen Atropin, wie die Tabelle der tödlichen Dosen bei subcutaner Injektion von *Fröhner*[35] zeigt.

Katzen	0,13—0,15 g pro kg Körpergewicht
Hunde	0,2 „ „ „ „
Meerschweinchen	0,45—0,5 „ „ „ „
Kaninchen	0,5 „ „ „ „
Ratten	0,75 „ „ „ „

Hammelserum- und Rinderserumlipase waren verhältnismäßig schwach durch Atropin hemmbar. Über die Empfindlichkeit dieser beiden Tierarten gegen Atropin ist Sicheres nicht bekannt. Fröhner[35] gibt jedoch an, daß die Empfindlichkeit dieser Tiere gegen Atropin recht gering sei.

Kein Zusammenhang besteht hier zwischen der beobachteten sehr geringen Beeinflußbarkeit der Serumlipase der Katze und der tatsächlich verhältnismäßig hohen Empfindlichkeit dieses Tieres gegen Atropin.

Wie erwähnt, mußte jedoch bei der Katze das Blut in Narkose entnommen werden. Es erscheint nicht als ausgeschlossen, daß hierbei Veränderungen in der Blutzusammensetzung stattfanden, die die Hemmbarkeit der Serumlipase beeinflußten.

Sieht man von den Befunden an Katzenserum ab, so spricht das

---

[35] Fröhner, E.: Lehrbuch der Arzeneimittellehre f. Tierärzte, Stuttgart.

Ergebnis der anderen Versuche doch recht deutlich für die Annahme, daß im Serum der verschiedenen Arten, entsprechend ihrer Empfindlichkeit gegen Atropin, verschiedene Mengen von bisher nicht bekannten Stoffen, die gewissermaßen als Schutzkolloide wirken, vorhanden sind.

Durch physikalische Bindung an diese Stoffe würde die Giftigkeit des Atropins dann sowohl für das ganze Tier als auch für die verschiedenen atropinempfindlichen Fermente, also z. B. die Serumlipase, herabgesetzt. Die Möglichkeit, aus der unterschiedlichen Hemmbarkeit der verschiedenen Serumlipasen durch ein Gift auf das Vorhandensein derartiger Schutzkolloide in wechselnder Menge zu schließen, besteht, da nach allen bisherigen Untersuchungen hochgereinigte, von allen Ballaststoffen befreite Lipasen trotz verschiedener Herkunft sich hinsichtlich der Hemmbarkeit praktisch nicht mehr unterscheiden (vgl. *Waldschmidt-Weitz*[36]).

Weiter haben wir untersucht, ob das von *Jendrassik*[37] angegebene Verfahren zum Nachweis der Pilocarpinbindung durch die Sera auch für Atropin anwendbar ist.

Wir versetzten 0,5 ccm des betreffenden Serums mit 1,5 ccm einer 0,5‰igen Atropinsulfatlösung und ließen dann aus einer Mikrobürette so viel an 1%iger Jodjodkali-Lösung hinzutropfen, bis eine Trübung feststellbar war.

Beim Kaninchenserum-Atropingemisch genügten 0,46 ccm der Lugolschen Lösung, um eine Trübung zu erzielen, für das Katzenserum wurde 0,57 ccm benötigt. Bei Menschen- und Hundeserum gelang es uns eigenartigerweise nicht, eine Spontantrübung zu erzielen. Erst Zusätze von 2,0 bzw. 4,0 ccm Lugolscher Lösung ließen nach Ablauf von 15 bzw. 5 Minuten bei beiden Sera eine Trübung erkennen.

Die unerwarteten Ergebnisse scheinen Jendrassik[37] Recht zu geben, der mit dieser Methode das Pilocarpinbindungsvermögen der Sera nachwies, aber bei allen anderen Alkaloiden negative Ergebnisse hatte.

Zum Schluß wurde am Menschenserum untersucht, ob sich bei gleicher Konzentration (8,35 mg%) die Alkaloide Skopolamin, l-Hyoscyamin und dl-Hyoscyamin in ihrer Wirkung auf die Serumlipase unterscheiden. Zur Verfügung standen 0,1%ige Lösungen von Skopolamin. hydrobrom., l-Hyoscyamin. hydrobrom., Atropin. hydrobrom. und Atropin. sulfur.

Zeit	Aqua dest.	Atrop. hydrobrom.	Atrop. sulf.	l-Hyoscyamin. hydrobrom.	Skopolamin. hydrobrom.
0′	175 Tropfen	175 Tropfen	175 Tropfen	176 Tropfen	176 Tropfen
20′	172 „	176 „	175 „	175 „	174 „
40′	162 „	173 „	171 „	169 „	166 „
60′	158 „	172 „	169 „	168 „	165 „
80′	153 „	171 „	167 „	164 „	162 „
100′	146 „	170 „	165 „	163 „	159 „
24 Std.	118 „	137 „	129 „	126 „	124 „

36 Waldschmidt-Weitz, E.: Die Enzyme, Braunschweig 1926.
37 Jendrassik, L.: Arch. f. exp. Path. *98*, 118 (1923).

Die Tabelle zeigt, daß kein sehr großer Unterschied hinsichtlich der Hemmung der Serumlipase durch diese Alkaloidsalze bestand. Am stärksten hemmte Atropin. hydrobrom., am geringsten Skopolamin. hydrobrom. Für die Serumlipase ist demnach Atropin etwas giftiger als Skopolamin.

Zusammenfassung.

1. Die bisher in der Literatur vorliegenden Ansichten über die Ursache der auffällig großen Resistenz einzelner Tierarten gegen Atropin wurden kritisch besprochen.

2. Untersuchungen über die Hemmbarkeit der Serumlipasen atropinempfindlicher und -unempfindlicher Tierarten durch Atropin-Versuche zeigten, daß im allgemeinen bei atropinresistenten Tieren die Serumlipase nur schwer durch das Alkaloid beeinflußt werden kann, während umgekehrt bei atropinempfindlichen Individuen die Serumlipase bereits durch geringe Atropinkonzentration stark gehemmt wird. Indessen erwies sich die Lipase des Katzenserums als ziemlich „atropinfest", obwohl Katzen verhältnismäßig empfindlich für Atropin sind.

3. Versuche, das Atropinbindungsvermögen des Serums titrimetrisch zu bestimmen, hatten keinen Erfolg.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dozent Dr. Oelkers herzlich danken für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Bearbeitung.

LEBENSLAUF.

Am 20. Januar 1913 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Erich Stade in Bremen geboren. Dort besuchte ich das Realgymnasium bis zur Ablegung der Reifeprüfung Ostern 1933. Ich widmete mich dann dem Studium der Zahnheilkunde und später auch dem der Medizin, bestand im Juli 1936 das medizinische Physikum und im Oktober 1937 das zahnärztliche Staatsexamen.

Erich Stade.